

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N^o

357

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marc FREUND

Né le 14 avril 1938 à FRANCFORT (Allemagne)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

INTOXICATION AIGUE ET GROSSESSE

Président : Mr. GAULTIER, Professeur



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550203_0021

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNEE 1970

THESE

N^o

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

P A R

Marc FREUND

Né le 14 avril 1938 à FRANCFORT (Allemagne)

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

INTOXICATION AIGUE ET GROSSESSE

Président : Mr. GAULTIER, Professeur

EDITIONS A. G. E. M. P.



40 RUE PASCAL PARIS



à mes Parents,

qui m'ont toujours aidé au cours de
mes études médicales de leur présence
et de leur compréhension.

à ma Famille

à mes Amis.

A Monsieur le Professeur GAULTIER

Professeur de Clinique Toxicologique

Médecin de l'Hôpital Fernand Vidal,

qui nous a fait l'honneur de nous
confier le sujet de cette thèse et
d'en accepter la présidence

En témoignage de respectueuse
gratitude et de très profond respect.

Au Docteur F. FEBAY-PEYROULA

Chef de Clinique de la Faculté de Médecine

Assistant des Hôpitaux,

qui m'a guidé de ses conseils

Qu'elle veuille trouver ici un
témoignage de ma gratitude.

à mes Maîtres de la Faculté,

à mes Maîtres dans les Hôpitaux,

en hommage respectueux.

- I - INTRODUCTION

L'utilisation de plus en plus fréquente de médicaments chez la femme enceinte, et parmi celle-ci l'intoxication aigue par des produits médicamenteux ou non, que celle-ci soit accidentelle, suicidaire ou dans un but abortif, pose le problème du retentissement de ces intoxications aiguës sur l'évolution de la grossesse.

Peu d'études systématiques ont été faites jusqu'à ce jour dans ce domaine. En effet la plupart des travaux entrepris à ce propos sont réalisés par des laboratoires et ont comme principal but de déterminer la tératogénicité des diverses substances prises à des doses thérapeutiques au cours des différents âges de la grossesse.

Ces études sont faites sur des animaux et ne donnent pas toujours une certitude absolue quant à l'inocuité de la drogue dans l'espèce humaine. On sait en effet que dans ce domaine il n'existe pas de parallélisme absolu entre les résultats obtenus dans les différentes espèces.

Seuls sont mieux connus le retentissement des barbituriques rapides, des anesthésiques généraux et des myorésolutifs sur le produit de conception, mais ces drogues à de rares exceptions près ne sont employées qu'en fin de grossesse au cours d'interventions obstétricales.

Nous rapportons dans ce travail 23 observations d'intoxications aiguës qu'il nous a été donné de voir au cours de ces deux dernières années au Centre de réanimation toxicologique de l'Hôpital Fernand Widal à Paris, dans le service de Monsieur le Professeur Gaultier.

Nous verrons au cours de cette étude, après un bref rappel sur le placenta, la "barrière placentaire" et le liquide amniotique, quelles sont les acqui-

tions récentes concernant le passage transplacentaire des drogues pouvant ainsi expliquer le retentissement de certaines intoxications sur le fœtus rapportées dans la littérature, puis nous décrirons nos observations et nous essayerons de les commenter chaque fois que cela sera possible.

Nous essayerons en conclusion de préciser quelle devrait être l'attitude du toxicologue devant une intoxication aigue chez une femme enceinte et nous proposerons un schéma directif qu'il conviendrait d'adopter.

II - DONNEES DE LA LITTERATURE

A - PLACENTA ET PASSAGE TRANSPLACENTAIRE DES DROGUES

Placenta (41) (78)

Le placenta est l'organe d'échanges entre la mère et le fœtus. Il est de type hëmo-chorial réalisant un contact intime entre les éléments foetaux et les éléments maternels. Cependant malgré l'intrication des éléments maternels et foetaux, les deux circulations ne communiquent pas directement. Chaque système reste clos. Les échanges se font par l'intermédiaire de l'épithélium de revêtement des villosités.

Le sang maternel et le sang foetal sont séparés par une membrane dite "membrane placentaire", composée de quatre couches :

- . l'endothélium des capillaires foetaux
- . le stroma conjonctif englobant ces derniers
- . le cytotrophoblaste
- . et enfin, le syncytiotrophoblaste.

La "membrane placentaire" permet le passage des éléments nutritifs et de l'oxygène apportés par le sang maternel, de même qu'à travers elle l'anhydride carbonique et les substances de désassimilation venues par les artères ombilicales passent dans le sang maternel.

Cette "membrane placentaire" empêche le passage de nombreuses substances nocives et de certains agents infectieux. Cependant l'importance attribuée à cette "barrière placentaire" varie beaucoup suivant les descriptions et les observations.

Le placenta dont la présence conditionne l'état de gestation en même temps qu'elle permet le développement et la croissance de l'embryon, subit une lente évolution au cours de la grossesse.

Les modifications histologiques de cette surface d'échange impliquent des changements dans son rôle physiologique.

L'amincissement du syncytiotrophoblaste, la raréfaction des cellules de Langhans comme la simplification de leur structure histologique coïncident avec l'approche capillaire intime de ce revêtement villositaire. Près du terme le milieu sanguin maternel n'est séparé du sang foetal circulant que par un seul endothélium vasculaire revêtu d'une mince couche protoplasmique.

Les récentes études faites au microscope électronique ont confirmé cette simplification et cet amincissement de la "barrière placentaire".

Les altérations de la "membrane placentaire" permettent le passage d'éléments pour lesquels elle était jusque là infranchissable.

Rappelons que le liquide amniotique est d'origine mixte : foetale et maternelle par transsudation à travers les membranes ovulaires de divers éléments du sérum maternel. Une partie importante de ce liquide est déglutie par le foetus. Absorbé par l'intestin, il parvient dans le sang foetal, puis traverse la membrane placentaire, emprunte la circulation maternelle et est éliminé par les reins maternels.

Enfin la membrane amniotique est douée à la fois de sécrétion et de filtration sélective. C'est ainsi que Candiani a pu montrer la perméabilité amniotique aux protéines marquées à l'Iode I¹³¹ et a montré que ces protéines étaient retrouvées dans le liquide amniotique six heures après leur injection par voie intra-veineuse chez la mère.

Passage transplacentaire des drogues.

Dans l'espèce humaine, le passage de substances chimiques est déjà possible à un stade très précoce où les rapports entre la mère et l'embryon sont histiotrophiques avant la formation du placenta, mais par la suite il est conditionné par la perméabilité placentaire.

Les couches tissulaires interposées entre les capillaires foetaux et le sang maternel deviennent progressivement de plus en plus minces : de 25 μ au début de la grossesse à 2 μ à terme.

La perméabilité aux ions Na^+ augmente beaucoup au cours de la gestation et il en va de même pour d'autres substances. (122).

Le placenta à terme est beaucoup plus qu'une membrane semi-perméable. Il contient des systèmes de transport énergétiques spécifiques pour les acides aminés. C'est ainsi que la L - histidine (et non la D - histidine) est transportée du sang maternel vers les capillaires foetaux.

Le placenta contient de plus de nombreux enzymes comme la monoamine oxydase, des cholinestérases et bien d'autres et ils pourraient jouer un rôle dans la protection du fœtus contre des substances pour lesquelles les tissus foetaux n'ont pas encore développé de voies métaboliques. (122).

Le passage transplacentaire est imprévisible d'une façon absolue pour les diverses substances chimiques mais la taille des molécules semble jouer un rôle car ne peuvent passer que les molécules ayant moins de 9 μ . Cependant parmi les molécules plus petites et donc susceptibles de traverser la barrière, certaines relativement grosses passent, alors que de plus petites sont sélectivement arrêtées. Les facteurs influant la perméabilité sont loin d'être tous connus et ils varient d'ailleurs considérablement selon les espèces. (83).

Mais le passage des substances dépend surtout de leurs propriétés physico-chimiques.

Les substances liposolubles diffusent rapidement, les substances hydrosolubles d'autant moins que le diamètre de leur molécule est plus grand, quant aux ions organiques de grande taille, ils diffusent très mal.

Cependant la connaissance des principes de transfert des drogues à travers le placenta est importante depuis que l'on sait qu'elles peuvent exercer des effets toxiques et entraîner des anomalies congénitales. En fait, bien que de nombreux travaux portent sur le passage transplacentaire des drogues, on connaît peu le processus.

La méthodologie des différentes expérimentations n'étant pas toujours la même, il est difficile de conclure qu'une substance traverse ou non le placenta. Ce n'est pas parce qu'une drogue administrée à la mère n'est pas retrouvée chez le fœtus que celle-ci ne franchit pas le placenta. En effet, elle a pu être métabolisée, stockée ou excrétée par la mère. De plus les résultats concernant le passage transplacentaire de substances variées sont souvent obtenus en utilisant des méthodes expérimentales très différentes chez des espèces animales variées et au cours de différents âges de la gestation. Il est donc difficile de faire des comparaisons valables.

Quatre mécanismes généraux caractérisent le transport de substances au travers de la barrière placentaire : (108)

- la diffusion simple, processus n'exigeant aucune énergie métabolique, est régie par la formule de Fick.

$$\frac{dq}{dt} = K \frac{A}{\Delta e} \Delta c$$

dq/dt étant la quantité de substances traversant par unité de temps la barrière placentaire, K le coefficient de diffusion, A la surface d'échange, Δe l'épaisseur de cette membrane et Δc la différence de concentration ou de pression partielle existant de part et d'autre de la membrane. L'oxygène, l'anhydride carbonique et l'urée notamment suivent ce principe.

- le transport actif implique le transfert d'une substance dégradée ou non au niveau du syncytium. La diffusion facilitée en est une variante en ce sens qu'elle nécessite un système de molécules porteuses ou "carriers".

- la phagocytose ou la pinocytose, autrement dit l'enrobage de grosses molécules ou particules par les microvillosités syncytiales serait un des mécanismes de transport lié à l'âge du placenta, plus celui-ci est jeune plus ce mécanisme serait actif.

- il existe enfin au niveau du syncytium des pores de grande taille permettant même le passage de cellules fœtales.

Le mécanisme des échanges foeto-placentaires doit tenir compte de plusieurs facteurs : l'épaisseur de la barrière placentaire, le flux sanguin, les pressions gazeuses et surtout de la surface villositaire offerte à ces échanges.

Mais si de nombreux mécanismes peuvent intervenir dans le transfert des substances au travers de la membrane placentaire, il semble que le passage transplacentaire des drogues se fasse essentiellement par simple diffusion.

Les substances non ionisées très liposolubles telles que les salicylés, les anesthésiques, un grand nombre de barbituriques, les sulfoneamides, un certain nombre d'alcaloïdes tels que la quinine, la méthadone et la mépéridine pénètrent dans la circulation foetale.

La pénétration est moindre avec la succinylcholine, l'insuline, le dextran et un certain nombre d'ammoniums quaternaires possédant un haut degré de dissociation et une faible liposolubilité. (45).

L'étude du passage transplacentaire des drogues est difficile en raison des conditions particulières de l'expérimentation.

En effet, on ne peut étudier la concentration foetale d'une drogue qu'au moment de la naissance.

En pratique, on administre une drogue avant l'extraction de l'enfant puis on détermine la concentration de la drogue dans le sang maternel et dans le sang foetal.

Ceci permet de déterminer la vitesse d'équilibration des deux concentrations

Par exemple l'administration par voie intra-veineuse de sulfoneamide à la mère permet de voir que l'équilibre des concentrations est obtenu au bout de deux heures. (122).

Les barbituriques rapides ou ultra-rapides ont une concentration sanguine foetale peu différente de la concentration sanguine maternelle dans les quelques minutes qui suivent l'injection. (45). L'équilibre des concentrations est obtenu en 3 minutes avec le secobarbital. (23). Les études faites avec le Pentotal montrent que la concentration du sang foetal en Pentothal devient égale à celle de la mère huit à douze minutes après l'injection. (Helman et Coll. 1944). Il existe trois barrages interposés entre le cerveau de la mère et celui de l'enfant : d'une part, les graisses maternelles et le foie foetal qui

fixent le Pentothal, d'autre part le placenta qui freine le passage pendant les premières minutes. Par ailleurs, la répétition des injections à la demande ne produit pas d'effet cumulatif. (36) (47).

Douglas et Hume (32) ont étudié le transfert placentaire de l'imipramine, substance basique liposoluble. L'expérience a porté sur 20 rates albinos au troisième trimestre de gestation dont le poids était compris entre 300 g. et 360 g. La dose administrée par voie intra-musculaire a été de 10 mg/Kg. Les animaux ont été sacrifiés par saignée respectivement à la première, troisième, cinquième, dixième et vingtième minutes après l'injection et les foetus immédiatement congelés.

Dans cette expérience, la concentration maternelle en imipramine atteint 3 μ g/ml. en moins d'une minute, chute à 0,75 μ g/ml. en moins de trois minutes, puis remonte légèrement pour atteindre 0,92 μ g/ml. au bout de vingt minutes. La concentration foetale en imipramine s'élève à 3 μ g/ml. en trois minutes, puis diminue progressivement pour atteindre au bout de vingt minutes le chiffre de 1,75 μ g/ml. L'équilibre des concentrations est obtenu en moins de trois minutes.

En ce qui concerne le Diazepam, Cavanagh et Condo (24), ont étudié par chromatographie gazeuse la concentration de cette drogue dans le sang maternel, le liquide amniotique et le sang du cordon. L'expérimentation a porté sur 9 malades qui ont reçu par voie intra-musculaire ou intra-veineuse une dose unique de Diazepam dans des délais compris entre une demi-heure et trois heures trente avant l'accouchement pour quatre d'entre elles ou la césarienne pour les cinq autres. Seule, une malade avait reçu 10 mg de Diazepam per os toutes les six heures pendant les trois jours précédant l'administration parentérale de 10 mg de Diazepam trois heures trente avant l'accouchement.

Les résultats de cette expérience montrent que dans des délais compris entre une demi-heure et trois heures trente, les concentrations en Diazepam dans le sang maternel varient entre 0,02 μ g/ml. et 0,20 μ g/ml. celles du sang foetal sont comprises entre 0,03 μ g/ml. et 0,23 μ g/ml. quant à celles du liquide amniotique, elles varient entre 0,00 μ g/ml. et 0,21 μ g/ml. Dans un seul cas, il n'a pas été mis en évidence de Diazepam.

Cette expérience a mis en évidence la réalité du passage transplacentaire de cette drogue. Elle a montré également que l'importance des taux de concentration dans les différents échantillons était indépendante de la voie d'administration et qu'elle ne dépendait pas non plus du délai écoulé entre l'heure d'injection et celle du prélèvement.

Il est nécessaire de faire la distinction dans le passage transplacentaire des drogues entre le produit lui-même et ses métabolites.

C'est ainsi que si on administre de la sulfoneamide à des lapines près du terme et que l'on recueille des échantillons de sang maternel et foetal on s'aperçoit que les concentrations en sulfoneamide totale du sang maternel et foetal ne sont pas identiques : la concentration en sulfoneamide totale est plus importante chez la mère que chez le fœtus, par contre les concentrations maternelle et foetale en sulfoneamide non conjuguée sont identiques. On évoque une différence de structure polaire pour expliquer que le dérivé acétylé traverse plus lentement le placenta que le produit non conjugué. (122).

Enfin il faut tenir compte des liaisons aux protéines plasmatiques. Théoriquement seule la drogue libre est capable de traverser les membranes et sa concentration doit être en équilibre de part et d'autre de la membrane.

On estime généralement que la liaison aux protéines est la même dans le sang maternel et foetal puisque les compositions plasmatiques en protéines sont semblables tout au moins chez le fœtus viable (122).

La liaison d'une quantité appréciable d'une drogue aux protéines plasmatiques maternelles va réduire le gradient de concentration des molécules de la drogue libre et ainsi diminuer la vitesse de leur passage à travers le placenta.

On peut rétorquer que seule la partie libre de la drogue est importante puisque c'est elle qui est pharmacologiquement active. Mais chaque fraction de drogue libre transférée vers le fœtus va subir des liaisons dans les mêmes proportions que dans le sang maternel. Les protéines plasmatiques foetales se comportent comme un absorbant pour les molécules de la drogue après leur passage placentaire (122).

Ainsi les liaisons protidiques peuvent retarder considérablement le passage des drogues à travers le placenta.

Comme on le voit l'étude du passage transplacentaire des drogues est complexe et dépend de multiples facteurs.

L'idéal serait de maintenir un taux plasmatique constant de la drogue dans le sang maternel et de procéder à des dosages en série des concentrations dans le sang foetal.

Bien des toxiques autres que les médicaments traversent la barrière placentaire.

Le plus souvent, la réalité de ce passage a été connue empiriquement à la suite de malformations foetales ou d'avortements spontanés survenus après ingestion de toxiques tels que le plomb, ou le mercure.

Mais actuellement, des techniques plus modernes telles que l'autohistoradiographie permettent dans certains cas, de démontrer expérimentalement chez l'animal si un toxique franchit la barrière placentaire ou non.

Par autohistoradiographie, Bäckstrom et Coll. 1965, ont montré que le D.D.T. traversait rapidement le placenta de la souris et que les concentrations les plus importantes étaient retrouvées au niveau du foie et des graisses foetales.

Mais comme nous l'avons vu dans la physiologie du placenta, en raison de l'amincissement considérable de cette "barrière placentaire" et de ses modifications histologiques qui se produisent tout au long de l'évolution de la grossesse, il est difficile de savoir si le passage des différentes drogues se ferait de la même façon au cours des différents âges de la grossesse.

B - CONSEQUENCES DES INTOXICATIONS AIGUES MATERNELLES

Le problème du retentissement des intoxications aiguës maternelles sur la gestation n'est qu'un problème particulier du passage transplacentaire des drogues.

Chez l'animal

Robson 1963, Worths 1964, ont démontré les effets tératogènes de l'imipramine chez l'animal. Pour cette drogue, Harper et Coll. (49) ont fait des études comparatives chez la lapine, la rate et la souris. Les doses utilisées ont été très variables - de 5 mg/Kg à 150 mg/Kg - de même que les voies d'administration (per os et sous-cutanée).

Seules de hautes doses d'imipramine - 30 mg/Kg - entraînant également une toxicité maternelle ont provoqué chez la lapine des malformations foetales. Des doses plus faibles administrées par voie parentérale n'ont pas eu d'effets tératogènes - pas plus que des doses plus importantes mais administrées par voie orale.

Chez la souris des doses aussi élevées que 40 mg/Kg/jour et 150 mg/Kg/jour n'ont entraîné aucun effet chez le fœtus.

Chez la rate, l'intoxication chronique réalisée en incorporant 5 et 15 mg/Kg d'imipramine à l'alimentation quotidienne a donné des portées de taille plus petite et une mortalité périnatale plus importante que dans une portée normale.

En ce qui concerne l'Haloperidol, trois groupes de chercheurs dans trois centres européens ont fait des études comparatives sur la gestation et le développement prénatal des rongeurs (15). Un protocole commun fut élaboré et chaque groupe travailla de façon indépendante.

Les expériences ont été réalisées sur la lapine, la souris et la rate.

La rate et la souris reçurent de 3 à 10 mg/Kg d'Haloperidol, la lapine de 3 à 25 mg/Kg.

Les auteurs après 18 mois d'études ont conclu à l'absence d'effets tératogènes sur la progéniture malgré des doses qui étaient 30 à 60 fois supérieures à celles préconisées en clinique.

Les seules troubles observés ont été une légère diminution de la fertilité - mais de telles réactions s'observent à la suite d'administration de substances

médicamenteuses non tératogènes - et un retard de croissance somatique dans environ 30% des portées de souris et de rat. Cet effet est dû à l'action de l'Haloperidol sur le complexe hypophyso-hypothalamique. Cette drogue modifie le fonctionnement de l'antéhypophyse du rat et de la souris et provoque une hypersecrétion d'hormone lutéotrope responsable du retard de nidation du blastocyste ; l'implantation du blastocyste pouvant être retardée de 2 à 10 jours.

Pour les I.M.A.O. Lindsay et Coll. 1961, Poulson et Coll. 1964 ont constaté que certaines de ces drogues telles que l'Iproniazide, la Nialamide, la Phenelzine administrés au cours de la première moitié de la gestation entraînaient un avortement, tandis que d'autres I.M.A.O. comme la Tranlycypromine demeuraient sans effet. Ces auteurs avaient supposé que cet effet était dû à l'action des I.M.A.O. sur le système nerveux central parce qu'il était réversible par l'administration de progestérone ou de prolactine. Mais ils n'excluaient pas la possibilité d'une action directe au niveau de l'utérus.

Tothill (102) a repris l'expérimentation sur l'utérus gravide isolé de la rate. Placé dans une solution de Locke, il présente des contractions qui surviennent à des intervalles réguliers. Trois des I.M.A.O. utilisés : la Nialamide, la Phenelzine, l'Iproniazide inhibent les contractions spontanées de l'utérus et diminuent parfois le tonus de base, tandis que la Tranlycypromine a un effet contraire. Si auparavant on a ajouté à la solution une substance bétalytique comme le Pronethalol l'effet de ces I.M.A.O. n'a plus lieu, il n'y a plus d'inhibition des contractions. La même expérience répétée avec la Tranlycypromine demeure sans effet sur la réponse musculaire de l'utérus.

On peut penser que ces I.M.A.O. agiraient par l'intermédiaire des bêta-récepteurs de l'utérus de rat.

L'administration de salicylés à la rate ou à la souris entraîne à n'importe quel stade de la gestation des morts in utero et des malformations congénitales. Une seule injection intra-musculaire de 10 mg. de salicylés chez une souris de 20 grammes au neuvième jour de la gestation entraîne dans 61% des cas des malformations vertébrales (Larsson - Ericksson 1966).

Chez la femme

La femme enceinte peut pour des raisons variées subir une intoxication aiguë. Celle-ci est souvent grave non seulement pour elle-même mais aussi pour le fœtus car elle peut entraîner des malformations fœtales ou des morts in utero.

C'est le problème de l'atteinte fœtale qui retiendra notre attention.

Nous envisagerons d'une part les intoxications domestiques ou industrielles et d'autre part les intoxications médicamenteuses.

I - Intoxications domestiques ou industrielles

- Oxyde de Carbone

Nicloux en 1913 a montré que l'oxyde de carbone franchissait la barrière placentaire.

L'intoxication oxycarbonée peut entraîner divers types d'atteintes fœtales qui dépendent et de l'intensité de l'intoxication maternelle et de l'âge de l'intoxication au cours de la gestation.

Outre la mort fœtale (82), on peut observer des retards psycho-moteurs et des malformations qui portent essentiellement sur le système nerveux. Desclaux, Soulairac et Morlon (30) rapportent le cas d'une arriération mentale avec crises convulsives associées à une dilatation du troisième ventricule et à une atrophie cérébrale à la suite d'une intoxication oxycarbonée au cinquième mois de gestation.

Le mécanisme de l'atteinte fœtale est lié à l'anoxie de l'enfant, que celle-ci soit due à l'anoxie maternelle ou à l'atteinte toxique directe par la carboxyhémoglobine. (121).

- Plomb

L'ingestion de plomb entraîne le plus souvent un avortement, plus rarement des malformations congénitales ou des débilités néo-natales.

Pindborg (127) a rapporté le cas de 25 intoxications d'intensité moyenne ou grave à l'oxyde de plomb. L'absorption du toxique au cours du premier trimestre de la grossesse a entraîné 60% d'avortements. Chez quatre femmes enceintes de 5 mois et plus, il y a eu un mort in utero et trois enfants vivants dont l'un est décédé à l'âge de deux mois avec une anémie sévère et une splénomégalie. Bien qu'il n'ait pas été mis en évidence de plomb au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse, il semble que l'on puisse rapporter ce décès à l'action toxique directe du plomb sur le fœtus.

Le plomb traverse la barrière placentaire. Ce phénomène a été mis en évidence dans de nombreuses espèces animales (126) (119) et dans l'espèce humaine la concentration en plomb dans les os et le foie du fœtus serait plus importante que dans les tissus maternels. (124).

- Mercur

L'ingestion de cyanure de mercure entraîne l'avortement. Le mécanisme de l'interruption de grossesse est triple.

Il résulte de l'action toxique du mercure sur le fœtus (121), de l'inactivation des enzymes placentaires sulfhydryl (2) et enfin il peut être dû à l'augmentation de l'urée sanguine (118) (123) (125) le cyanure de mercure entraînant chez la mère une néphropathie tubulaire aigue anurique.

- Organo-phosphorés

Ils traversent la barrière placentaire et provoquent la mort du fœtus par action toxique directe.

On a pu mettre en évidence les organo-phosphorés au niveau des différents viscères fœtaux ainsi qu'au niveau du placenta (63).

L'action péristaltogène du poison sur la musculature utérine ne semble pas avoir d'incidence sur l'avortement.

2 - Intoxications médicamenteuses

- Quinine

Taylor a montré la réalité du passage transplacentaire de cette drogue et sa répartition dans le liquide amniotique, les tissus foetaux et notamment dans le liquide céphalo-rachidien (101).

On a signalé des morts foetales (31), des malformations multiples (Uhling) (1956), des encéphalopathies (129). Reed et Coll. (93) rapportent un cas de glaucome avec surdité, arriération mentale et malformation cardiaque au cours d'une intoxication au cinquième mois de gestation.

- Chloroquine

L'action de la chloroquine sur le produit de conception est diversement appréciée. Cette drogue passe la barrière placentaire ainsi que l'ont montré Hart et Naunton 1964. qui rapportent l'observation d'une femme atteinte de lupus érythémateux disséminé ayant pris de la chloroquine au cours de quatre grossesses sur sept.

Sur les quatre gestations, il y a eu un avortement et trois enfants porteurs de malformations congénitales, deux d'entre eux avaient des lésions de la VIII^è paire crânienne avec surdité unilatérale et le troisième était atteint d'arriération mentale (79).

- Médicaments abortifs (121)

Il existe de nombreux médicaments réputés pour être abortifs comme l'apiol, la rue, l'ergot de seigle, la sabine, la prostigmine. En fait il semble que l'avortement ne soit réalisé qu'à la suite d'une intoxication maternelle la plus souvent mortelle. Parfois cependant le médicament peut tuer le fœtus par action toxique directe ou provoquer un décollement placentaire. Dans les deux cas, l'avortement suivra.

- Médicaments dépresseurs du système nerveux central

Qu'il s'agisse de barbituriques, d'hypnotiques non barbituriques, de neuroleptiques, de tranquillisants, on sait qu'ils franchissent tous la barrière placentaire.

Le retentissement de ces intoxications sur la grossesse est impossible à prévoir.

Tous peuvent entraîner des avortements, des malformations et des accouchements prématurés.

En fait, il existe de nombreux cas d'intoxications aiguës par ces drogues qui n'ont eu aucun retentissement sur l'évolution de la grossesse.

- Les diurétiques

L'intoxication aiguë par les diurétiques est rare.

Pritchard et Walley (128) rapportent une observation d'hypokaliémie sévère (potassium inférieur à 2 mEq/l) avec azotémie, alcalose métabolique et mort du fœtus après administration prolongée de chlorothiazide.

- La digitaline

Okita et Coll. (88) ont étudié le transfert placentaire de la Digitoxine marquée. Ce passage semble minime et de plus le myocarde immature du fœtus est peu sensible à cette drogue.

Bien d'autres drogues peuvent donner lieu à des intoxications aiguës, mais les observations d'intoxications aiguës au cours de la grossesse ne sont pas très nombreuses.

Nous en rapportons deux d'entre elles qui se rapprochent de celles que nous avons pu nous-mêmes observer.

Ière observation

L'intoxication aiguë par l'arsenic est rare et peu de choses sont connues sur le passage transplacentaire et le retentissement de ce métalloïde sur le fœtus humain.

Lugo, Palmisano et Cassady (70) rapportent l'observation suivante :

Il s'agit d'une primipare, troisième geste, qui absorbe 30 ml. de trioxide arsenical au septième mois de grossesse. Outre les signes habituels de l'into-

xication arsenicale chez la mère, un accouchement prématuré a lieu au troisième jour de l'intoxication. L'enfant, une fille, pèse 1.100 grammes. L'Apgar est à 4 à la première minute.

L'enfant placé dans une unité de soins intensifs présente progressivement une détresse respiratoire. Le foie déborde de 2 travers de doigts. La radiographie pulmonaire montre une image de membrane hyaline.

A la quatrième heure le bilan sanguin veineux donne les résultats suivants : pH : 7,04 ; $P O_2$: 17 mm Hg, PCO_2 : 60 mm Hg. L'enfant est mis sous oxygène et on lui administre du bicarbonate.

La recherche d'arsenic dans le sang est négative.

L'état général s'aggrave et l'enfant décède.

La vérification anatomique est pratiquée huit heures après le décès. Celle-ci révèle comme on pouvait le prévoir une immaturité organique, des suffusions hémorragiques généralisées et une maladie des membranes hyalines.

On découvre une hémorragie intra-alvéolaire.

Les dosages d'arsenic pratiqués (calculés pour 100 grammes de tissus en As_2O_3) donnent les résultats suivants :

. foie	0,740 mg.
. reins	0,150 mg.
. cerveau	0,0218 mg.

Ce cas illustre les effets de l'intoxication aiguë à la fois sur la mère et sur le fœtus au cours du troisième trimestre de la grossesse.

Il est ainsi clairement démontré que l'arsenic administré au cours de la grossesse traverse le placenta humain. La concentration très importante en arsenic des organes de l'enfant montre que le toxique ingéré environ 24 heures avant d'avoir reçu la première dose de B.A.L. (150 mg.) et 72 heures avant la délivrance, a atteint le fœtus.

L'arsenic ingéré en grande quantité est un poison puissant des capillaires et entraîne initialement une vaso-dilatation avec hyperhémie qui peut être très importante et entraîner des hémorragies dans les différents lits capillaires.

Bien que la plupart des résultats anatomo-pathologiques trouvés chez l'enfant soient dûs à la prématurité, on peut se demander quel rôle a joué l'intoxication dans le processus de l'hémorragie intra-alvéolaire et par là même contribué au décès.

Il est intéressant de se demander quel rôle aurait joué le B.A.L. s'il avait été administré plus tôt ou à des doses plus importantes - ou même directement dans la cavité péritonéale du fœtus.

Aurait-il retardé le transfert placentaire de l'arsenic ou inhibé ses effets sur le fœtus ?

Il semble que l'administration du B.A.L. soit sans danger pour l'enfant (56)

Seules des expériences correctement menées chez l'animal pourront répondre à cette question.

2ème observation

Nous rapportons ici l'observation de Notter et Coll. (87) à propos d'une néphrite subaigue toxique avec mort fœtale au 6ème mois de gestation après shampoing colorant à la diamine.

Il s'agit de Madame Y... deuxième pare, coiffeuse de son métier qui entre à la maternité de Saint-Chamond (Loire) le 4 Janvier 1961.

Les dernières règles sont du 10 Mai 1961.

Le 25 Décembre 1960, au terme de 6 mois, elle se fait un shampoing colorant à la diamine dont la composition est :

- toluylenediamine 0,55 %
- mono et diaminophenols 0,5 %
- resorcine 0,4 %
- ammoniac concentré 7 %.

La malade omet de faire le rinçage préconisé sur le mode d'emploi.

Quelques jours après la malade entre à la maternité et présente le tableau suivant :

- oedèmes des membres supérieurs et inférieurs
- albuminurie 12 g/l.
- urée 0,35 g/l.
- oligurie à 250 cc puis 100 cc.
- T.A. : 14/8.

Malgré le traitement l'état de la malade s'aggrave. L'albuminurie est à 19 g/l. Les odèmes augmentent, l'urée reste à 0,35 g/l. Les protéines sont à 40 g/l. La réserve alcaline à 36 volumes. Le fond d'oeil est normal, la T.A.C.R. est à 90.

La malade est dans un demi-coma.

On se pose alors la question d'un avortement thérapeutique mais devant l'état de la malade, celui-ci est refusé.

Le traitement consiste en des perfusions de Phenergan, Largactil et Dolo-sal avec rééquilibration hydroélectrolytique.

Les bruits du coeur foetal qui étaient normaux le 10 janvier ne sont plus perçus le 20 janvier. En même temps, l'état général s'améliore et la malade expulse le 6 Février un foetus macéré de 850 grammes et un placenta très altéré. Les coupes histologiques sont impossibles à réaliser.

Le 14 Février 1961, le tableau biologique est le suivant :

- protéines totales 55,5 g/l.
- sérine 30,10 g/l.
- globuline 25,40 g/l.
- rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}} = 1,18$
- fibrinogène 5,40 g/l.

Une spoliation sanguine assez importante a nécessité une transfusion de sang O Rh+.

La malade est revue 2 mois après.

Il n'y a plus d'albuminurie, l'urée sanguine est normale, la T.A. = 12/6.

Les auteurs concluent à une néphrite toxique pure par intoxication percutanée d'un shampoing de toluene-diamine ; ils ont pu exclure une néphrite d'origine allergique. Les dermo-tests ont tous été négatifs.

Commentaires

On peut regretter qu'il n'ait pas été pratiqué de ponction-biopsie rénale qui aurait pu montrer le siège et le type des lésions.

En effet le tableau clinique peut également faire évoquer une maladie gravidique tardive. Celle-ci présente les mêmes signes cliniques, apparaît au troisième trimestre de la gestation et de plus lorsqu'il y a mort foetale, il s'ensuit une amélioration rapide de l'état général.

Enfin, l'intoxication par la toluylenediamine peut entraîner des réactions cutanées et des troubles hépatiques, mais la toxicité rénale de ce produit n'est pas connue (120).

III - ETUDE DES OBSERVATIONS

Notre travail porte sur 23 observations d'intoxications aiguës chez la femme enceinte qui ont été traitées au Centre de réanimation au cours des années 1968-1969.

Nous voulions nous limiter à l'étude des intoxications aiguës au cours d'une période déterminée de la grossesse, mais devant le petit nombre d'observations réunies en deux ans, nous avons retenu l'état de gravidité quelque soit l'âge. Les grossesses très jeunes pour lesquelles le diagnostic clinique était douteux ont été infirmées ou confirmées par un diagnostic biologique de grossesse systématique.

Le faible pourcentage d'intoxications aiguës chez la femme enceinte nous a frappé puisqu'elles représentent 1,27 % de l'ensemble des intoxications aiguës traitées à l'hôpital Fernand Widal pendant la même période.

Ces intoxications sont toutes graves en raison du recrutement particulier du Centre qui ne reçoit que des malades en provenance de services non équipés en matériel de réanimation.

Enfin il nous a paru particulièrement significatif que l'état de grossesse augmente la gravité de l'intoxication puisque parmi ces 23 malades nous avons déploré trois décès ce qui représente 13 % de mortalité alors que le pourcentage de mortalité pour l'ensemble des intoxications de la même période a été de 4 %.

L'âge moyen des intoxiquées était de 24 ans, la plus jeune était âgée de 15 ans, la plus âgée avait 41 ans.

Dix-huit malades étaient des primipares, quatre des deuxièmes pares et une était une quatrième pare.

Les toxiques utilisés ont été très variés, mais avec une très forte prédominance pour les dépresseurs du système nerveux central (barbituriques, neuroleptiques, tranquillisants).

- Dépresseurs du S.N.C.	14
- Quinine. Chloroquine	3
- Atropine	1
- Aspirine	1
- Colchicine	1
- Trichlorethylène	1
- Organo-phosphoré	1
- Apiol	1

Il paraît vraisemblable que parmi ces 23 intoxications aiguës, quatre l'ont été dans un but abortif (Quinine, Chloroquine et Apiol) et 19 dans un but de suicide.

Nous avons adopté, pour apprécier la profondeur du coma, la classification suivante :

- . Coma stade I : exécution des ordres simples
- . Coma stade II : réaction coordonnée aux stimuli nociceptifs
- . Coma stade III : réaction non coordonnée aux stimuli nociceptifs
- . Coma stade IV : abolition des réflexes ostéo-tendineux et photo-moteurs.

OBS	NOM	AGE	TERME	TOXIQUE	DOSE	GRAVITE	EVOLUTION
I	HUL.	29	8 s	Amobarbital Secobarbital	0,75g 1,05g	Coma stade II Intubée. Pas de troubles cardio-vasculai- re ni respira- toire.	Guérison sans effet immédiat sur le fœtus. N'a pas été revue
2	MAU.	20	24s	Barbituriques	?	Coma stade II Intubée Pas de troubles cardio-vasculai- re ni respira- toire.	Guérison sans effet immédiat sur le fœtus. N'a pas été revue.
3	ANG.	19	16 s	Procalmadiol Phenothiazine Arseniode	4 g 0,1g ?	Coma stade II Intubée Petit collapsus transitoire.	Guérison sans effet immédiat sur le fœtus. N'a pas été revue.
4	PER.	41	12 s	Chloroquine	3,5g	Coma stade III Intubée Un arrêt cardia- que récupéré par M.C.E.	Guérison sans effet immédiat sur le fœtus. N'a pas été revue.
5	DES.	36	6 s	Amitriptyline	0,5g	Coma stade IV Intubée Pas de troubles cardio-vasculai- re ni respira- toire.	Guérison sans effet immédiat sur le fœtus. N'a pas été revue.
6	BOT.	22	30 s	Sulfate de Quinine Gardenal	5g 1g	Coma stade I Pas de troubles cardio-vasculai- re ni respira- toire.	C.U. à la 24è H Accouchement pré- maturé d'un en- fant de 2.250 g. sans malforma- tion apparente.
7	CAV.	18	12 s	Trichlore- thylene	70g	Coma stade II Intubée Pas de troubles cardio-vasculai- re ni respira- toire.	Guérison sans effet immédiat sur le fœtus. N'a pas été revue.

OBS	NOM	AGE	TERME	TOXIQUE	DOSE	GRAVITE	EVOLUTION
8	DEL.	22	12 s	Oxazepam	?	Coma stade II Intubée Pas de troubles cardio-vasculaire ni respiratoire.	Guérison Accouchement prématuré à 7 mois 1/2 d'un enfant de 2.300 g. Revu à 18 mois. Bien portant.
9	DUF.	21	28 s	Meprobamate	12 g	Coma stade II Intubée Pas de troubles cardio-vasculaire ni respiratoire.	Guérison sans effet immédiat sur le foetus. N'a pas été revue.
10	SAA.	18	24 s	Aspirine	10 g	Aucun signe de gravité	Guérison sans effet immédiat sur le foetus. N'a pas été revue.
11	BRO.	26	10 s	Chloroquine	2 g	Coma stade I Troubles de la conduction ventriculaire	Guérison sans effet immédiat sur le foetus. N'a pas été revue.
12	EOS.	19	6 s	Colchicine	17mg	Consciente - Douleurs abdominales. Vomissements. Discrète thrombopenie transitoire. Coagulation normale	Guérison sans effet immédiat sur le foetus. N'a pas été revue.
13	BERG	15	16 s	Atropine	50 mg	Délire atropinique Tachycardie sinusale.	Guérison sans effet immédiat sur le foetus. N'a pas été revue.
14	HEL.	37	20 s	Amitriptyline	250 mg	Consciente Pas de troubles cardio-vasculaire ni respiratoire.	Guérison sans effet immédiat sur le foetus. N'a pas été revue.

OBS	NOM	AGE	TERME	TOXIQUE	DOSE	GRAVITE	EVOLUTION
I5	LHE.	23	I8 s	Meprobamate Nitrazepam	? ?	Consciente Intoxication mineure.	Guérison sans effet immédiat sur le foetus. N'a pas été revue.
I6	MEL.	20	I2 s	Ethyl-methyl butyl-barbi- turate de Sodium	2 g	Coma stade III Intubée Pas de trou- bles cardio- vasculaire ni respiratoire.	Guérison sans effet immédiat sur le foetus. N'a pas été revue.
I7	BEA.	21	I2 s	Imipramine	600mg	Consciente Mydriase bila- térale.	Guérison sans effet immédiat sur le foetus. N'a pas été revue.
I8	LEF.	28	6 s	Carbamates Barbituri- que	? ?	Coma stade III Intubée Pas de trou- bles cardio- vasculaire ni respiratoire.	Guérison sans effet immédiat sur le foetus. N'a pas été revue.

COMMENTAIRES DES OBSERVATIONS DU TABLEAU

Le tableau qui résume 18 observations d'intoxications aiguës chez la femme enceinte nous amène à faire quatre remarques.

Il n'y a pas eu au cours de ces 18 intoxications de retentissement immédiat de l'intoxication sur le fœtus en dehors d'un seul cas (obs. n° 6).

En effet, dans le cas de cette observation, vingt quatre heures après l'ingestion de 3,50 g. de Chloroquine sont survenues des contractions utérines. La malade a accouché pendant son hospitalisation d'un enfant de 2.250 grammes sans malformation apparente. Il semble donc que l'accouchement prématuré soit directement lié à l'intoxication.

En ce qui concerne l'observation n° 8, seule malade à avoir répondu à notre convocation, nous pouvons faire remarquer qu'elle a accouché prématurément au terme de 7 mois 1/2.

Mais il ne semble pas que l'on puisse imputer cet accouchement prématuré à l'intoxication pour deux raisons :

D'une part la latence écoulée entre la date de l'intoxication (12^e semaine) et la date de l'accouchement à 7 mois 1/2.

D'autre part la nature du toxique employé. En effet les benzodiazépines (Oxazepam - Diazepam) sont très souvent utilisés par les obstétriciens dans les menaces d'accouchement prématuré.

Par ailleurs nous avons revu l'enfant à l'âge de 18 mois. Son développement somatique et neurologique étaient strictement normaux.

Nous avons pratiqué chez trois malades des dosages hormonaux dans les vingt-quatre heures qui ont suivi leur entrée dans le service. (obs. II-I4-I7).

L'élimination urinaire des hormones étaient normales.

OBS	TERME		Pnenolsteroides μ g/24 h		Pregnandiol mg/24h
II	IO s		400		II
I4	I2 s		345		IO,7
I7	I2 s		765		I4,5

Pour nous ces dosages hormonaux devaient servir de référence pour la surveillance hormonologique ultérieure de la grossesse. Nous voulions en effet voir si les intoxications aiguës entraînaient une modification de l'équilibre hormonal de la grossesse dans les semaines qui suivaient l'intoxication.

Malheureusement les malades n'ont pas pu être suivies par la suite.

C'est en effet cette impossibilité de revoir ces intoxiquées qui ressort le plus de ce tableau, puisqu'une seule malade (obs. n° 8) a répondu à notre convocation et s'est présentée à la consultation quelques mois après son intoxication.

Enfin du point de vue toxicologique, il faut remarquer que la grossesse n'a en rien modifié le déroulement habituel des différentes intoxications aiguës.

En effet, la durée du coma, la survenue de troubles cardio-vasculaire et respiratoire a été la même que pour des intoxications identiques chez des femmes non gravides.

OBSERVATION N° 19

Madame VOI... Evelynne, 20 ans, entre dans le service le 16 novembre 1968, vingt-quatre heures après l'ingestion d'une quantité inconnue de Phenothiazines.

La malade est dans un coma stade IV. Il existe une grande insuffisance circulatoire, la T.A. est imprenable. Tous les réflexes sont abolis et on note une mydriase fixe bilatérale.

Elle est aussitôt intubée et mise sous respirateur artificiel.

Un pneumothorax droit est traité par la mise en place d'un drain.

La recherche de toxique révèle la présence de Phenothiazines. Il n'y a pas d'autres toxiques associés.

Sur le plan obstétrical, on ne connaît pas la date des dernières règles. Cliniquement la grossesse est de 3 mois.

L'examen gynécologique est normal. Le col est long et fermé et il n'y a pas de métrorragies.

Dans les heures qui suivent, quatre arrêts cardiaques sont récupérés par massage cardiaque externe, malheureusement un cinquième arrêt cardiaque irrécupérable entraîne le décès de la malade le 17 Décembre.

A la vérification anatomique on trouve un fœtus de 14 centimètres, apparemment bien formé avec un double circulaire du cordon.

L'examen anatomo-pathologique du placenta montre que les villosités choriales sont scléro-hyalines avec par place des infiltrats calcaires.

Il existe des remaniements hémorragiques importants avec afflux leucocytaire polymorphe et hématome rétro-placentaire décollant partiellement la zone d'insertion et s'accompagnant de micro-thrombi fibrino-cruoriques intra-vasculaires myométriaux.

COMMENTAIRES

Dans le cas de cette observation, il paraît vraisemblable que la mort in utero a précédé le décès maternel.

En effet, la malade a été vue 24 heures après son intoxication avec une tension artérielle imprenable. Or un collapsus circulatoire maternel, avec arrêt brutal de la circulation utéro-placentaire provoque une dilatation des capillaires villositaires très intense tandis que la chambre intervillieuse se collabe. Cette vasodilatation capillaire entraîne une anoxie et le fœtus meurt rapidement (130).

Il n'a malheureusement pas été pratiqué de dosage de Phénothiazines chez le fœtus.

OBSERVATION N° 20

Madame PRA... Claudine, primipare de 28 ans au terme de 7 mois 1/2 entre dans le service le 16 décembre 1968 pour une intoxication mixte par :

- . Meprobamate : 60 grammes
- . Levopromazine : 4 grammes
- . Trimeprimine : 1,25 gramme.

La malade arrive dans le service une heure quinze après l'ingestion médicamenteuse dans un coma stade IV. La tension artérielle est à 6 de maxima, la pression veineuse à 25 cm. d'eau.

On note une mydriase bilatérale, une abolition des réflexes et des cutanés plantaires indifférents.

La malade est aussitôt intubée et mise sous Engstroem. On pratique un lavage gastrique de 12 litres.

L'examen gynécologique montre :

- H.U. : 28 cm.
- tête en bas, dos à droite
- Bdc +
- on perçoit des contractions utérines pendant l'examen
- T.V. : col court postérieur perméable au doigt, segment inférieur bien amplifié, tête appliquée et membranes intactes
- le bassin est normal.

Le taux de Meprobamate dans le sang prélevé à l'arrivée est de 245 µg/ml.

Le 17 décembre à 15 Heures, la malade est toujours dans le coma. L'examen gynécologique ne s'est pas modifié, les bruits du coeur sont bien perçus et réguliers.

Le taux du toxique dosé dans le sang est de 150 µg/ml, et dans les urines il est de 1440 µg/ml.

Vers 18 Heures, on fait appel à l'accoucheur de garde pour connaître la conduite à tenir. Il confirme l'examen gynécologique pratiqué à 15 Heures. Par contre les bruits du coeur foetal ne sont plus perçus.

Il renonce à faire une césarienne devant l'association des faits suivants :

- absence de bruits du coeur vraisemblable
- prématurité
- intoxication maternelle
- collapsus qui a duré dix heures.

A 21 Heures, la malade donne des signes de réveil.

A 23 Heures, elle fait un épisode de tachycardie supraventriculaire avec bloc puis arrêt cardiaque.

Nous pratiquons aussitôt un massage cardiaque externe ainsi qu'une césarienne.

Extraction rapide d'un enfant de sexe masculin pesant 2.500 grammes en état de mort apparente. Une tentative d'intubation échoue. Nous essayons en vain de réanimer l'enfant par un massage cardiaque externe et du bouche à bouche pendant vingt minutes.

Le massage cardiaque externe chez la mère se révèle inefficace et nous abandonnons les tentatives de réanimation au bout de quarante minutes.

L'examen anatomo-pathologique montre que le décès de la malade est dû à une embolie pulmonaire massive. Il existe de plus de nombreux embols dans les veines utérines postérieures.

L'examen microscopique du placenta révèle que la caduque basale est le siège de remaniements scléro-hyalins. Enfin au niveau des veines qui sont dilatées, on note l'existence de micro-thrombi fibrino plaquettaires.

COMMENTAIRES

Nous pouvons à propos de cette intoxication faire plusieurs remarques.

Retentissement de l'intoxication aigue sur la grossesse

Il n'est pas certain que le toxique et le collapsus initial constaté à l'arrivée de la malade soient responsables de la mort in utero.

En ce qui concerne le toxique nous avons vu que des doses souvent très importantes n'entraînaient pas toujours de retentissement sur la vie foetale.

Pour ce qui est du collapsus, il semble que l'on puisse le récuser. En effet si une T.A. à 6 de maxima a persisté pendant plusieurs heures, les bruits du coeur foetal étaient parfaitement normaux en intensité et en rythme alors que le collapsus était corrigé depuis le matin et que la tension artérielle se maintenait constante entre 9 et 10 de maxima.

Nous pensons qu'une césarienne pratiquée l'après-midi dans de bonnes conditions eut peu perturbé la mère. Quant à l'enfant, son poids était parfaitement compatible avec la vie.

Retentissement de la grossesse sur le cours de l'intoxication.

On ne peut pas affirmer que la grossesse est responsable du décès maternel par embolie pulmonaire.

Nous ferons simplement remarquer qu'il est tout à fait exceptionnel de voir des thromboses aussi précoces dans le déroulement d'une intoxication aigue.

Nous serions donc assez tentés d'incriminer la grossesse comme facteur favorisant majeur de la thrombose.

Les perturbations hémodynamiques liées au Meprobamate ont sûrement été méjorées par l'état de gravidité.

Il n'a malheureusement pas été fait de dosage du toxique chez l'enfant.

OBSERVATION N° 21

Madame BES... Michèle, 23 ans, primipare deuxième geste entre dans le service le 7 Avril 1969 pour une intoxication par 2,60 grammes de barbituriques rapides et une quantité indéterminée de meprobamate.

A l'entrée, il existe un coma stade IV et un syndrome respiratoire aigu avec encombrement pulmonaire bilatéral.

On note des troubles cardio-vasculaires importants : arythmie, extrasystoles ventriculaires et grande ischémie myocardique.

La T.A. est à 6 de maxima.

La malade est aussitôt intubée. Une aspiration trachéale améliore rapidement les troubles cardio-respiratoires.

La barbitémie est de $41 \mu\text{g/ml}$. Le dosage des barbituriques dans les urines est de $31 \mu\text{g/ml}$. Le meprobamate n'est pas dosé quantitativement.

Du point de vue obstétrical, les dernières règles sont de fin novembre 1968.

L'examen gynécologique est en rapport avec une grossesse de 4 mois, l'utérus arrive à l'ombilic, le col est long et fermé.

Au deuxième jour, la malade fait un O.A.P. qui est traité par un cocktail lytique de Phenergan-Dolosal-Largactil.

Puis survient une acidose respiratoire importante qui est rapidement jugulée par du lactate.

Le dosage du barbiturique le 8 avril montre :

- dans le sang $41 \mu\text{g/ml}$.
- dans les urines $99 \mu\text{g/ml}$.

Tout au long de l'hospitalisation, l'examen obstétrical ne se modifie pas et la malade guérit sans séquelles.

Madame BES... est réadmise dans le service le 8 juillet 1969 pour une nouvelle intoxication par 4 grammes de Levopromazine.

La malade est consciente mais obnubilée. Tous les réflexes sont présents. Il existe un myosis bilatéral.

La T.A. est à 5 de maxima.

Entre les deux intoxications, la grossesse a évolué de façon normale. Le terme est maintenant de 7 mois.

L'examen gynécologique montre :

- . H.U. 23 cms.
- . tête en bas, dos à droite
- . Bdc +
- . T V : col long, fermé
cul-de-sacs libres
- . bassin normal.

La malade quitte le service le 18 Juillet 1969.

Madame BES... est revue à la consultation externe le 27 Aout 1969 au terme de 8 mois 1/2.

La grossesse évolue de façon normale :

- . H.U. : 32 cms
- . tête en bas, dos à droite
- . TV : col court postérieur fermé
segment inférieur en voie de formation
tête fixée.

Malgré plusieurs convocations, il n'a pas été possible de revoir la malade ni de connaître le lieu de l'accouchement. On ne peut donc pas savoir si l'enfant a présenté des anomalies quelconques.

COMMENTAIRES

Par rapport aux deux précédentes observations, celle-ci nous paraît particulièrement intéressante pour trois raisons :

D'une part, il y a eu deux intoxications aiguës au cours d'une même grossesse et à des âges très différents de la gestation. (4ème et 7ème mois).

D'autre part les toxiques ont été de types variés (barbituriques - meprobamate - phénothiazines).

Enfin, au cours de ces deux intoxications, il y a eu un collapsus assez important qui n'a pas eu de retentissement sur la vitalité foetale, même s'il a pu être corrigé rapidement après l'arrivée de la malade.

OBSERVATION N° 22

Madame MAR... deuxième pare de 28 ans entre dans le service le 8 aout 1969 à 23 heures, trente six heures après une intoxication, dans un but abortif, par 23 comprimés d'Apioline.

Pour un retard de règles de quelques jours, la malade absorbe de l'Apioline dans la matinée du 7 Aout.

Transférée à l'Hôpital d'Etampes, le lendemain vers 15 Heures, elle présente à l'arrivée :

- . nausées et vomissements importants
- . douleurs abdominales
- . T.A. 8 de maxima
- . extrémités froides
- . pâleur nette avec décoloration des muqueuses et des conjonctives
- . T.V. : col perméable et sang sur le doigtier.

L'E.C.G. montre un bigemîsme lent qui fait suspecter une intoxication associée à la Digitaline.

Elle est alors transférée à l'Hôpital Fernand Widal où elle arrive à 23 heures.

La malade est déchoquée.

- . T.A. 10/7
- . P V : 7 cm d'eau
- . l'abdomen est météorisé et douloureux, il n'y a pas de diarrhée.
- . T V : col mou cicatriciel perméable à l'orifice externe, pas d'annexes perçues, cul-de-sacs souples, pas de sang sur le doigtier.

La N F S montre :

- . G R : 3.840.000
- . G B : 6.900
- . H T : 37 %

La recherche d'Apiol dans les urines est positive.

Dans la matinée du 9 Aout :

- . reprise des vomissements
- . chute tensionnelle à 6 de maxima

Le diagnostic biologique de grossesse est positif.

Une nouvelle numération sanguine donne les résultats suivants :

- . G R : 2.900.000
- . G B : 30.000
- . H T : 28 %

Une ponction abdominale révèle un hémopéritoine.

On décide alors d'intervenir par médiane sous-ombilicale.

A l'ouverture de l'abdomen on constate qu'il existe une G.E.U. juxta isthmique rompue.

On pratique une salpingectomie gauche avec enfouissement du moignon.

La malade quitte le service le 21 Aout 1969.

COMMENTAIRES

Ce cas est intéressant pour les problèmes diagnostiques qu'il a soulevés.

La notion de grossesse connue de la malade a été objectivée par la positivité du diagnostic biologique de grossesse.

Les douleurs abdominales, l'hypotension, le choc pouvaient faire partie du tableau de l'intoxication qui était certaine, la recherche du toxique étant positive.

Enfin le tableau de la GEU se résumait uniquement au collapsus. Il n'y avait pas de masse perçue au T.V., pas de douleurs scapulaires, pas de pertes septa, pas d'élimination de caduque.

Seule la ponction abdominale justifiée par la déglobulisation rapide sans signe d'hémorragie externe nous a fait évoquer le diagnostic qui a été confirmé par la laparotomie.

OBSERVATION N° 23

Madame GOB... Nicole, primipare de 19 ans au terme de 5 mois entre dans le service le 27 Avril 1969, deux heures après l'ingestion d'un demi-verre d'Ethyl-Parathlon (organo-phosphoré).

La malade arrive dans le service intubée. Il existe un coma stade III, un myosis serré, des réflexes vifs et symétriques. La T.A. est à 14/8, le pouls à 140.

L'examen gynécologique est normal. Le développement de l'utérus est en rapport avec l'âge de la grossesse. Le col est long et fermé. Il n'y a pas de métrorragies, les bruits du cœur foetal ne sont pas entendus.

Le lendemain, des contractions utérines et un col qui devient perméable à l'orifice externe, font craindre un avortement en cours.

Les contractions cèdent sous l'action des spasmolytiques et le col ne se modifie plus.

L'évolution de la maladie maternelle se fait au début vers une amélioration lente et progressive.

La malade est consciente le 30 Avril, mais il existe encore des troubles psychiques et une désorientation temporo-spatiale.

Le 6 mai, la conjonction : agitation, troubles psychiques, hypersecrétion bronchique et salivaire font penser à une rechute de l'intoxication organo-phosphorée. Les cholinestérases étant toujours abaissées, on reprend le Contrathion⁺.

Nous recevons le 7 Mai les dosages hormonaux pratiqués à l'entrée de la malade dans le service qui montrent une élimination normale (phenolstéroïdes 4.500 µg/24 h - pregnandiol 30 mg/24h).

Le 9 mai, la malade expulse foetus et placenta. Du sang placentaire et foetal est prélevé pour le dosage des cholinestérases. Celles-ci sont effondrées

- Cholinestérases du sang foetal : $0,06 \Delta \text{pH}$ ($N^1 0,70 \Delta \text{pH}$)
- Cholinestérases du sang placentaire : $0,05 \Delta \text{pH}$ ($N^1 0,70 \Delta \text{pH}$)
- Cholinestérases du plasma maternel : $0,30 \Delta \text{pH}$ ($N^1 0,70 \Delta \text{pH}$)
- Cholinestérases des hématies maternelles : $0,58 \Delta \text{pH}$ ($N^1 0,75 \Delta \text{pH}$)

La malade quitte le service de réanimation le 16 Mai.

Le 18 Mai elle est réadmise dans le service pour une brusque aggravation de l'état général avec une température à 40° , des frissons, une polypnée.

Le lendemain, elle est dans un coma stade IV. La T.A. est à 3 de maxima. Il existe des irrégularités respiratoires et une cyanose intense. La malade est réintubée.

Malheureusement, elle décède d'une septicémie à germes Gram négatifs avec insuffisance cardiaque aigue et anurie le 26 mai 1969.

COMMENTAIRES

Cette observation démontre ainsi clairement que l'organo-phosphoré ingéré en cours de grossesse traverse le placenta et atteint le foetus ainsi qu'en témoigne l'effondrement du taux des cholinestérases dans le sang foetal.

Par quel mécanisme peut-on essayer d'expliquer l'avortement ?

Outre l'action toxique directe de l'organo-phosphoré sur le foetus, il semble que l'on puisse également incriminer la chute des cholinestérases placentaires dans la genèse de l'avortement.

L'étude de l'équipement enzymatique du placenta a suscité ces dernières années de nombreux travaux. Ils jouent un rôle certain dans la physiologie du placenta.

C'est ainsi qu'on a remarqué qu'il y avait une chute des cholinestérases placentaires dans les avortements spontanés (12).

L'effondrement des cholinestérases placentaires que nous avons pu observer dans le cas rapporté a peut-être joué un rôle primordial dans le mécanisme de l'avortement.

Quant à l'action péristaltogène de l'organo-phosphoré sur la musculature utérine, elle ne semble pas avoir joué de rôle dans l'avortement car elle a été rapidement régressive sous l'action des antispasmodiques.

QUELS ENSEIGNEMENTS POUVONS-NOUS TIRER DE CES 23 OBSERVATIONS

Sur nos 23 observations, seuls le retentissement immédiat de l'intoxication sur le fœtus et de la grossesse sur l'intoxication ont pu être étudiés de façon satisfaisante.

I - Retentissement de l'intoxication sur le fœtus

- effet propre du toxique sur les contractions utérines.

Nous avons pu observer cet effet dans un seul cas, celui qui a succédé à l'ingestion de 3,50 grammes de Chloroquine. Vingt quatre heures après l'intoxication sont survenues des contractions utérines. La malade a accouché prématurément d'un enfant vivant sans malformation apparente.

- effet propre du toxique sur le fœtus.

Nous avons rapporté un cas d'intoxication aigue par de l'Ethyl-Parathion. Cette intoxication a entraîné un avortement et les dosages des cholinestérases placentaires et fœtales ont montré de façon certaine que l'organo-phosphoré traversait la barrière placentaire et était responsable de l'avortement.

- retentissement sur le fœtus des troubles liés à l'intoxication maternelle.

L'insuffisance circulatoire aigue que nous avons observée chez deux de nos malades a été responsable de la mort fœtale.

Dans un cas (obs. n° 19) un collapsus de vingt-quatre heures a entraîné la mort in utero.

Dans l'autre cas (obs. n° 20) il semble que la mort in utero soit survenue au moment de l'arrêt cardiaque et que le massage cardiaque externe se soit révélé inefficace pour assurer un débit sanguin utéro-placentaire suffisant.

2 - Retentissement de la grossesse sur l'intoxication maternelle

En dehors d'une seule observation (obs. n° 20) où il semble que la grossesse ait joué un rôle dans la survenue d'une embolie pulmonaire, nous n'avons

pas noté dans les autres observations de retentissement de la grossesse sur l'évolution habituelle des intoxications aiguës de même nature. La fréquence d'une embolie pulmonaire pour 23 intoxications est très supérieure à celle observée sur l'ensemble d'une population d'intoxications aiguës.

3 - Malheureusement le retentissement à long terme n'a pu être évalué à la sortie du service.

L'idéal serait de faire comprendre à ces femmes l'intérêt d'une surveillance clinique et biologique attentive jusqu'à l'accouchement.

Mais il est certain que les problèmes psychiatriques qui ont conduit à l'intoxication aigue sont des obstacles sérieux aux consultations ultérieures.

4 - Nous proposons cependant le schéma de surveillance suivant lors d'une intoxication aigue chez une femme enceinte :

- Dosages hormonaux

Ils seront faits à l'arrivée de la malade pour vérifier l'équilibre hormonal de la grossesse. Puis on répètera les dosages hormonaux une fois par semaine pendant quinze à trente jours en fonction des résultats. Peut être pourra-t-on ainsi mettre en évidence une perturbation de l'équilibre hormonal liée à l'intoxication.

- Ponctions de liquide amniotique.

Dès que l'âge de la grossesse le permettra, on fera des ponctions répétées de liquide amniotique pour doser le toxique et tracer sa courbe d'élimination. On pourra ainsi faire des comparaisons avec les concentrations du toxique dans le sang maternel.

Il serait préférable de faire un repérage placentaire préalable, mais cela n'est guère possible dans les conditions de réanimation.

- Examen histologique du placenta.

Cet examen devra être systématique.

Il sera particulièrement minutieux en cas de rétention ovulaire. En effet, les modifications microscopiques du tissu placentaire permettent de déterminer approximativement la durée de la rétention. Connaissant le moment de la mort foetale, on pourra ainsi voir si elle correspond à la date de l'intoxication.

Enfin, l'histologie est particulièrement intéressante lorsque la mort foetale est liée à un arrêt circulatoire. Elle permet en effet de savoir si la mort in utero est due à un arrêt primitif de la circulation placentaire ou si au contraire elle est due à un arrêt de la circulation utero-placentaire maternelle.

- Examen de l'enfant.

Un examen minutieux de l'enfant sera fait à la naissance à la recherche de malformations.

L'enfant sera revu plusieurs fois au cours des premières années pour dépister une éventuelle arriération mentale.

IV - CONCLUSIONS

L'étude de 23 observations d'intoxication aigue chez la femme enceinte nous a conduit à passer en revue la littérature.

Nous pouvons ainsi retenir que le passage transplacentaire des drogues est un phénomène complexe qui est de plus en plus étudié.

Il dépend de la drogue, de ses propriétés physico-chimiques, de son métabolisme d'une part et des caractères de la membrane placentaire d'autre part, en particulier de son épaisseur et de sa surface filtrante.

Mais cette étude se heurte pour des raisons expérimentales à bien des obstacles chez l'homme et elle ne peut pour l'instant être menée correctement que dans certaines espèces animales. Malheureusement, il n'existe pas toujours de parallélisme absolu dans les résultats obtenus dans les différentes espèces et il est difficile de faire des comparaisons valables.

Par contre rares sont les observations cliniques d'intoxication aigue chez la femme enceinte alors que la toxicité chronique a été plus étudiée étant donné l'intérêt porté à la tératogénèse.

De l'étude de nos observations personnelles recueillies en deux ans, sur 1800 intoxications aiguës traitées dans un service spécialisé, un certain nombre de conclusions peuvent être tirées :

- seules cinq observations complètes ont pu être rapportées, les dix-huit autres étant limitées à l'analyse du déroulement de l'intoxication, car les malades n'ont pas pu être revues en consultation.

- le retentissement sur l'évolution de la grossesse est extrêmement variable suivant la date de survenue de l'intoxication au cours de la gestation et suivant le point d'impact du toxique. Au début de la grossesse, on craindra surtout les malformations congénitales et les avortements. Au cours du dernier trimestre, les accouchements prématurés seront assez fréquents.
- le retentissement de la grossesse sur l'intoxication aigue nous a paru être manifeste dans un seul cas, mais il est certainement extrêmement variable suivant l'âge de la gestation et probablement plus important dans le dernier trimestre de la grossesse.
- nous proposons donc un schéma de surveillance clinique et biologique, ceci afin que le toxicologue puisse accéder de façon plus précise à une meilleure connaissance de cette association intoxication et grossesse au cours des intoxications aiguës chez la femme enceinte.

Ce travail aussi incomplet soit-il, se veut être une contribution à ce recueil de données cliniques.

Il a sa place à côté des données expérimentales et des observations d'intoxications chroniques au cours de la grossesse.

Vu, le Président de Thèse :

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur GAULTIER

Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris

G. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ABRAMOVICH D.R. et WADE A.P.

Le passage transplacentaire des stéroïdes : la présence de corticostéroïdes dans le liquide amniotique
J. Obst. Gyn. Brit. Commonw. 76.7.610-614, Juil. 1969.

- 2 - ALFONSO J.F. et DE ALVAREZ R.R.

Effects of mercury on human gestation
Am. J. Obst. Gyn. 80.1.145-154. Juil. 1960.

- 3 - AL HACHIM G.M. et FINK G.B.

Effects of D.D.T. or Parathion on the minimal electroshock seizure threshold of offspring from D.D.T. or Parathion treated mothers
Psychopharmacologia (Berlin), B. 408-412. 1968.

- 4 - ANGLE C.R. et MC INTIRE M.S.

Intoxication au plomb pendant la grossesse
Am. J. Dis. Child. 108.4.436-439. Oct. 1964.

- 5 - APGAR V.

Médicaments dans la grossesse
Anesthésist. 15.9.289-290. Sept. 1966.

- 6 - APGAR V. et PAPPER E.M.

Transmission of drugs across the placenta
Curr. Res. Anesth. 31.309-320. 1952.

- 7 - ARTHUR L.J.H. et BURLAND W.L.

Le transfert de la Céphaloridine de la mère au fœtus
Arch. Dis. Child. 44.233.82-83. Fev. 1969.

- 8 - BAKER J.B.E.

The effect of drugs on the foetus
Pharmac. Revue. 12.37-90. 1960

9 - BARR W. et GRAHAM R.M.

La transmission placentaire de la Céphaloridine
J. Obst. Gyn. Brit. Commonw. 74.5.739-745. Oct. 1967.

10 - BARTELS H.

Vue moderne sur les échanges gazeux dans le placenta humain
Marseille Méd. 3. 141-151. 1964.

11 - BASTIDE P. BAUDON J. CARCASSIN M. et DASTUGUE G.

Les enzymes placentaires. I. Répartition et effecteurs
Biologie médicale. 49.5.477-501 1960.

12 - BAUDON J. BASTIDE P. et DASTUGUE G.

Aperçu biochimique et clinique sur les enzymes placentaires
In : les avortements spontanés du premier trimestre et le placenta.
p. 162-176. Masson Edit. Paris 1967.

13 - BECKER R.F. et KING J.E.

Etude de l'absorption de nicotine au cours de la grossesse.
II. Action des doses aiguës et importantes sur la mère et les
nouveaux-nés.

14 - BELAFSKY H.A. BRESLOW S. HIRSCH L.M. SHANGOLD J.E. et STAHL M.B.

Le méprobamate durant la grossesse
Obst. and Gyn. 34.3. 378-386. Sept. 1969.

15 - BERTELLI A.

Effect of a neuroleptic - haloperidol - on the gestation and prenatal
development of rodents. Result of three groups of experiments
Arzneimittel forschung. 15. 1218-1221. Oct. 1965.

16 - BLECHER T.E. EDGAR W.M. MELVILLE H.A.H. et PEAL K.R.

Passage transplacentaire de l'ampicilline
Brit. Med. J. 5480. 137-139. 15 janv. 1966.

17 - BRAUN L.

Evolution normale de la grossesse après hémodialyse extra-corporelle
Sbl. Gyn. 88. 19. 585-589. 7 mai 1966.

18 - BRET J.

Médicaments à proscrire chez la femme gestante :
conséquences maternelles et foetales (à l'exclusion de la thalidomide
et des hormones génitales)
(Rev. Path. Compar. 67.6. 304-314. Juin 1967.

19 - BRUCKE F.

Lésion du foetus consécutive à l'absorption de médicaments par la mère
Münch. med. Wschr. 15. 560-561. 11 Avril 1958.

20 - CADERAS DE KERLAU J. et DURAND G.

Les dangers pour le produit de conception de médicaments administrés
à la femme enceinte. II. Etude clinique : médicaments divers.
Bull. Soc. Gyn. Obst. 20. I bis. 99-108. 12 sept. 1968.

21 - CANTORNE G. et DARAIGNEZ

Foetopathie d'origine alcoolique. Hématome sous-dural bilatéral et
dégénérescence graisseuse du foie.
J. Med. Bordeaux. 7. 855. Juil. 1959.

22 - CARON M.

Prostigmine, produit abortif ?
Soc. Med. Légale et de Criminol. de France.
Séance du 10 Octobre 1960.

23 - CARRIER G. HUME A.S. DOUGLAS B.H. et WISER W.L.

Concentration des barbituriques dans le sang maternel, le sang
foetal et le liquide amniotique.
Am. J. Obst. Gyn. 105. 7. 1069-1071. 1er Dec. 1969.

24 - CAVANAGH D. CONDO Ch.

A pilot study of drugs concentrations in maternal blood, amniotic
fluid and cord blood
Curr. therapeutic research. 6. 2. 122-126. 1964.

25 - COTE M.

Anesthésie et réanimation en obstétrique
Ency. Med. Chir. Obs. 4. 5090 2 10. p 2. 1963.

26 - DASTUGUE G. BAUDON J. BASTIDE P. et CARCASSIN M.

Les enzymes placentaires. II. Quelques aspects de leur rôle
physiopathologique
Biol. Méd. 49. 6. 571-581. 1960.

27 - DAVID S.

Perméabilité placentaire aux bactériostatiques
Thèse Doctorat Etat Pharmacie. Clermont-Ferrand 1960.

28 - DAVIS J.S. et KAUFMAN R.H.

Toxicité de la tetracycline. Etude clinico-pathologique et en
particulier lésions hépatiques et ses relations avec la grossesse
Am. J. Obst. Gyn. 95. 4. 523-529. 15 juin 1966.

29 - DENNIS L. H. et STEIN S.

Le Busulfan dans la grossesse (Traitement de la leucémie par le Myleran)

J.A.M.A. 192. 3. 715-716. 24 Mai 1965.

30 - DESCLAUX P. SOULAIRAC A. et MORLON C.

Intoxication oxy-carbonée au cours d'une gestation (5e mois),
arriération mentale consécutive

Arch. franç. Ped. 8. 3. 316-318. 1951.

31 - DILLING W.J.

A preliminary investigation of foetal deaths following quinine
induction

J. Obst. Gyn. Brit. Empire. 36. 362. 1929.

32 - DOUGLAS B.H. et HUME A.S.

Le transfert placentaire de l'imipramine, un médicament basique
lipido-soluble

Am. J. Obst. Gyn. 99. 4. 573-575. 15 oct. 1967.

33 - DOBROVICI V. BADARAU L. et TRIFAN N.

L'implication des traitements hormonaux dans la production des
malformations congénitales

Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 20. 5 Bis. 303-304. 1968.

34 - EASTMAN N.J.

Arsenic content of human placenta following Assphenamine Therapy

Am. J. Obst. Gyn. 21. 60-64. Jan. 1931.

35 - FENNELLY J.J. GALLAGHER J.T. et CARROLL R.J.

Intoxication par le paraquet chez une femme enceinte

Brit. Med. J. 3. 5620. 722-723. 21 Sept. 1968.

36 - FINKELTIN A.

Passage transplacentaire du Pentothal

Thèse Toulouse 1959

37 - FINKEN R.L. et ROBERTSON W.O.

Bromisme transplacentaire. Rapport d'un cas

Am. J. Dis. Child. 106. 2. 224-225. Août 1963.

38 - FLESSA H.C.

Transport placentaire d'Héparine

Am. J. Obst. Gyn. 93. 4. 570-573. 15 Oct. 1965.

39 - FOURCADE J.

Intoxication par le benzyne et ses homologues supérieurs
In : Simonin C. Précis de médecine du travail
p. 384. Maloine Edit. Paris 1956.

40 - FUHRMANN L.

Blocage de la barrière placentaire par utilisation de barbituriques
en obstétrique
Zbl. Gyn. 84. 6. 212-217. 10 Fév. 1962.

41 - GALLERA J.

Placentation
Ency. Med. Chir. Obs. I. 5001 A 30. I-4. 1959.

42 - GELLE P. et DELECOUR M.

Les dangers pour le produit de conception des médicaments administrés
à la femme enceinte. II. Etude clinique : la chimiothérapie
anticancéreuse.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 20. I bis. 116 à 125. 1968.

43 - GENTIL Cl.

Retentissement sur le développement embryonnaire et foetal de
médicaments administrés à la femme enceinte
Gaz. Méd. France. 75. 8. 1639-1645. 15 Mars 1968.

44 - GLABOWSKY

Action of Tofranil on the human embryo
Rev. Brasil. Méd. 23. 220. Mars 1966.

45 - GOODMAN L. GILMAN A.

The pharmacological basis of therapeutics
Macmillan Co. ed. 3. New York 1964.

46 - GRYNFOGE M.

Transmission placentaire de bicarbonate radio-actif chez les
primates
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 12. 4. 445. Août-oct. 1960.

47 - GUILHEM P. et Coll.

Anesthésie au Pentothal
Gyn. Obst. 59. 3. 301. 1960.

48 - HAGERMAN D.D. et VILLEE C.A.

Transport functions of the placenta
Phys. Revue. 40. 313-330. 1960.

49 - HARPER K.H.

Effect of imipramine upon the pregnancy of laboratory animals
 Arzneimittel forschung. 15. 1218-1221. Oct. 1965.

50 - HENSLEIGH P.A. et KRANTZ

Perfusion extra-corporelle du placenta humain. I.
 Transfert placentaire d'acide ascorbique
 Am. J. Obst. Gyn. 96. 1. 5-13. 1er Sept. 1966.

51 - HORMANN G.

Réaction de la barrière placentaire aux toxiques exogènes
 Geburtsh. Frauenh. 26. 5. 575-579. Mai 1966.

52 - HUMKE W.

Influence des antibiotiques sur l'activité de la phosphatase
 alcaline placentaire
 Arch. franç. Gyn. 204. 23. 256. 1967.

53 - HUTER J. et HERR. H.J.

Effets transplacentaires chez le fœtus de médicaments administrés
 à la mère
 Bull. Red. Soc. Gyn. Obst. 20. 5 bis. 300-302. 1968.

54 - IRTEL VON BRENNENDORFF A.

Lésions par médicaments chez le fœtus et le jeune nourrisson
 Mschr. Kinderh. 116. 12. 626-627. Déc. 1968.

55 - JAISLE F.

Action et actions secondaires des injections de phosphates et de
 graisses en fin de grossesse
 Arch. franç. Gyn. 204. 2/3. 253-254. 1967.

56 - KANTOR H.I. et LEWIN P.M.

Arsenical encephalopathy in pregnancy with recovery
 Am. J. Obst. Gyn. 56. 370-374. Aug. 1948.

57 - KNORR K. KNORR-GARTNER H. et UEBELE-KALLHARDT B.

Problème de l'action des substances alkylantes sur le développement
 du fœtus
 Geburtsh. Frauenh. 29 - 7. 601-611. Juil. 1969.

58 - KOSHELEVA N.C. TRIPOLKAYA N.A. et SCHERBACHENKO G.A.

L'effet de la sigétine dans les troubles de l'embryogénèse durant
 la placentation (recherche expérimentale)
 Akoucherstvo Guinsk. (Moscou) 12. 7-10. Déc. 1967.

- 59 - KRAUSE S.O. MURRAY P.M. HOLMES J.B. et BRUCH R.E.

Heroin addiction among pregnant woman and their newborn babies
Am. J. Obst. Gyn. 75. 4. 754-758. Avril 1958

- 60 - KREUL W.

Trichlorethylene. Trilene. Trima. Analgesic in obstetrics.
Wisconsin. Med. J. 68. III. Fev. 1969.

- 61 - KURTZ

Hemodialysis during pregnancy. Report of a case of Gluthetimide poisoning complicated by acute renal failure
Arch. Int. Med. Chicago. 118. 30-32. Juil. 1966.

- 62 - LAPLANE R.

Le risque foetal des traitements endocriniens
Union méd. Canada. 97. 3. 302-305. Mars 1968.

- 63 - LE BRETON R. LAYRIE J. et GARAT J.

Intoxication materno-foetale aigue par dérivé organo-phosphoré
Ann. Méd. Légale. 43. 3. 258-261. Mai-juin 1963.

- 64 - LEPAGE F. GUEGEN J.

Résultats d'une étude sur les éventuels effets tératogènes de la chlormadinone et de son action éventuelle sur l'évolution de la grossesse.
Bull. Féd. Soc. Gyn. Obst. 20. 5 bis. 313-314. 1968.

- 65 - LEVY C.J. et OWEN G.

Transmission du thiopentone à travers le placenta
Anesthesia. 19. 4. 511-513. Oct. 1964.

- 66 - LEWIN D. et ISIDOR P.

Une hyperplasie du tissu interstitiel du testicule embryonnaire après l'absorption de produits hormonaux par la mère
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 20. 5. 414-415. Nov-Déc. 1968.

- 67 - LISTER U.M.

Ultrastructure of the human mature placenta. I. The maternal surface.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 70. 373-386. 1963.

- 68 - LISTER U.M.

Ultrastructure of the human mature placenta. I. The foetal surface
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 70. 766-776. 1963.

69 - LISTER U.M.

Structural changes in the capillary of the human chorionic villi
occurring with age
Third European Regional Conference on Electron microscopy. Prague.
Vol. B. 469-470.

70 - LUGO G. CASSADY G. et PALMISANO P.

Acute maternal arsenic intoxication with neonatal death
Am. J. Dis. Child. 117. 328-330. Mars 1969.

71 - LUTWAK - MANN C.

Action sur le foetus des agents administrés à la mère
Brit. Med. J. 5310. 944-946. 13 Oct. 1962.

72 - MAC AULAY M.A. et CHARLES D.

Transfert placentaire de céphalotine
Am. J. Obst. Gyn. 100. 7. 940-946. 1er Avril 1968.

73 - MAC AULAY M.A. BERG S.R. et CHARLES D.

Le transfert placentaire de la dicloxacilline à terme
Am. J. Obst. Gyn. 102. 8. 1162-1168. 15 déc. 1968.

74 - MARX G.F.

Placental transfer of drugs used in anesthesia
Anesthésiologie. 22. 294-313. 1961.

75 - MASCHERPA P.

Etude de la pharmacologie foetale et néo-natale
Minerva Med. 59. 36. 2148-2149. 5 Mai 1968.

76 - MAUTNER H.

Prenatale vergiftungen
Wien, Klin. Woch. 64. 35. 646- 647. 29 Août 1952.

77 - MENYASZ E. ONA M. KASE G. et PAPILLIAN V.V.

Observations cliniques et examens de laboratoire concernant
l'action du plomb sur la grossesse
Sbl. Gyn. 87. I. 27-34. 2 Janv. 1965.

78 - MERGER R. LEVY J. et MELCHIOR J.

Précis d'obstétrique
Masson et Cie - Edit. 3ème édit. Paris 1967.

79 - MEYLER L. et HERXHEIMER A.

Side effects of drugs
Excerpta medica foundation. Vol. VI. Amsterdam.

- 80 - MORISHIMA H.O. DANIEL S.S. FINSTER M. POPPERS P.J. et JAMES L.S.
Transmission du chlorhydrate de mépivacaïne (Carbocaïne) à travers
le placenta humain.
Anesthésiologie. 27. 2. 147-154. Mars 1966.
- 81 - MORROW S. PALMISANO P. et CASSADY G.
Le transfert placentaire de céphalotine
J. of Ped. 75. 2. 262-264. Août 1968.
- 82 - MULLER G.L. et GRAHAM S.
Intra-uterine death of the foetus due to accidental carbon
monoxide poisoning
New England. J. Med. 252. 1075. 1955.
- 83 - MULLER P. et KELLER B.
Tératologie
Ency. Med. Chir. Obs. 4. 5116 A 10 p 22. 1966.
- 84 - MULLER P.
The effect of Diazepam in threatened interruption of pregnancy
Bull. Fed. Gyn. Obst. 17. 261-264. Juin-Août 1965.
- 85 - MULLER W C
Administration de médicaments au cours de la grossesse
Münch. med. Wschr. III. 34. 1687-1692. Août 1969.
- 86 - NICHOLSON H.O.
Les médicaments cytotoxiques pendant la grossesse
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 75. 3. 307-312. Mars 1968
- 87 - NOTTER A. PERROT L. et MICHEL R.
Néphrite subaiguë toxique avec mort foetale au 6ème mois de
gestation après shampooing colorant à la Diamine
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 14. 5. 717-719. nov-déc. 1962.
- 88 - OKITA G.T. PLOTZ E.J. et DAVIS E.
Placenta transfer of radio-active digitoxine in pregnant women
and its foetal distribution
Circulation. 4. 376. 1956.
- 89 - ORDY J.M. HATANIOK A. JOHNSON R. et MASSOPUST L.C. jr
Effets de la chlorpromazine sur la gestation et les produits de
la souris
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 115. 4. 833-836.
Août-Sept. 1963.

- 90 - PALMISANO P.A. SNEED R.C. et CASSADY G.

Whisky détaxé et exposition du fœtus à l'intoxication par le plomb
J. of Ped. 75. 5. 869-872. Nov. 1969.

- 91 - PANIGEL M.

L'ultrastructure du placenta humain au premier trimestre
In : les avortements spontanés du premier trimestre et le placenta.
p I - 27. Masson Edit. Paris 1967.

- 92 - RATTI S. HOLZMAN G.B. SCOTT R.L. et BLIZZARD R.M.

Transfert placentaire de la tri-iodo-thyronine chez l'homme
New England J. Med. 277. 9. 456-458. 31 août 1967.

- 93 - REED, HOWARD, BRIGGS et MARTIN

Congenital glaucoma, deafness, mental deficiency and cardiac
anomaly following attempted abortion
J. of Pediatrics. p. 182. 1955.

- 94 - ROGERS F.B. et APGAR V.

Les médicaments au cours de la grossesse
J.A.M.A. 190. 9. 840-841. 30 nov. 1964.

- 95 - SALAZAR H. et GONZALES-ANCULO A.

La structure fine des villosités chorioniques humaines et le transfert
placentaire de fer dans la grossesse
Am. J. Obst. Gyn. 97. 6. 851-865. 15 mars 1967.

- 96 - SAPEIKA

The passage of drugs across the placenta
S. Afr. Med. J. 34. 49-55. 1960.

- 97 - SAVINI E.C. MOULIN M.A. et HERRON M.J.F.

Effets tératogènes de l'oxytétracycline
Thérapie. 23. 6. 1247-1260. Nov-Déc. 1968.

- 98 - SERMENT H. et RUF. H.

Les dangers pour le produit de conception de médicaments administrés
à la femme enceinte. II. Etude clinique : médicaments du système
nerveux
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 20. I bis. 86-98. Sept. 1968

- 99 - SPITZBART H.

La perméabilité placentaire pour le Mad bon
Zschr. Geburtsh Gyn. 158. 2. 193-198. 1962.

100 - STERN R.

Etude de 66 cas (1950-1959) de femmes intoxiquées par les narcotiques
Am. J. Obst. In. 94. 2. 253-257. 15 janv. 1966.

101 - TAYLOR

Absorption of quinine into the cerebral-spinal fluid of the
foetus in utero
Am. Otol. Rhin. and Laryng. 50. 1030. 1949.

102 - TOTHILL

The effect of four amine oxydase inhibitors on the rat uterus
Brit. J. Pharmacologie. 25. 217-222. Aout 1965.

103 - TOWELL M.E. et coll.

Administration de réserpine pendant la grossesse
Am. J. Obst. Gyn. 92. 5. 711-716. 1er Juil. 1965.

104 - TOSETTI K. LANGANKE K. et THIELSEN E.

Influence des médicaments sur l'apport en oxygène pour l'enfant au
moment de la naissance. III. Saturation en oxygène du sang du cordon
dans la naissance normale après injection de micorène
Zbl. Gyn. 85. 18. 601-605. 4 mai 1963.

105 - TUCHMANN - DUPLESSIS H.

Les dangers pour le produit de conception de médicaments administrés
à la femme enceinte. I. Etude expérimentale.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. 20. I bis. 5-68. 1968.

106 - TUCHMANN - DUPLESSIS H. et MERCIER-PARROT L.

Sur l'action tératogène de l'aminophenurobutane BZ 55 chez la rate
Soc. Biol. 22 mars 1958.

107 - URGELL J.M. GAMISANS O. IZQUIERDO M. et MAIQUES V.

Etude des niveaux de Laurylsulfate de tetracycline dans le sang
maternel et du nouveau né et dans le liquide amniotique
Ann. Hosp. Santa Cruz. 27. 6. 608-614. nov-déc. 1967

108 - VOKAER R.

Considérations générales sur les techniques histométriques et planimétri-
ques d'exploration du placenta
In : les avortements spontanés du premier trimestre et le placenta
p 162-176. Masson édit. Paris 1967.

109 - VON KIBYLETZKI D.

Passage et éliminations des médicaments administrés avant la naissance
Mschr. Kinderh. 116-6. 250-252. Juin 1968.

II0 - WEST R.A.

Effect of quinine on auditory nerve
Am. J. Obst. Gyn. 36. 241. 1938

III - WHALLEY P.J. ADAMS Rh et COMBES B.

Toxicité de la tétracycline au cours de la grossesse
Dysfonctionnement hépatique et pancréatique
J.A.M.A. 189. 5. 357-368. 3 Août 1964.

II2 - WILLIAMS J.D. et FELTON D.J.C.

Le passage de l'ampicilline dans le liquide amniotique et la
circulation foetale
J. Obst. Gyn. Brit. Cwlth. 73. 4. 654-657 Août 1966.

II3 - WILSON T.M.

Tonic convulsions and cardiovascular collapse following an
injection of prostigmin
Am. J. Obst. Gyn. 67. 3. 677-678. Mai 1964.

II4 - YAMAGUCHI R. OKIDA et NAKADO M.

Experimental studies on the passage of fat through the human
placenta. Observations by light and electron microscopy
J. Jap. Obst. Gyn. Soc. 7. 35. 1960.

II5 - YAMAGUCHI R. NAKADO M. et SEKH M.

Electron microscopic observations on transference of fat through
the human placenta
J. Jap. Obst. Gyn. Soc. 11. 151-161. 1964.

II6 - YASUDA M.

Effect of amphetamine on pregnancy in I.C.R.-J.C.L. mice Oka ima
Folia. Anat. Jap. 41. 227-231. Oct 1965.

II7 - ZIEGLER F. et ROSCHER W.

L'évolution et le traitement d'une intoxication grave par la
quinine au cours de la grossesse
Zbl. Chir. 75. 46. 1915-1917. 1953.

COMPLEMENT DE BIBLIOGRAPHIE

- II8 - ANTHONE S. ANTHONE R. et DOYLE J.E.
Acute renal failure in obstetric patients treatment by
hemodialysis
Obst. Gyn. 15. 146. 1960.
- II9 - CANTARROW A. et TRUMPER M.
Lead poisoning
The Williams and Wilkins Co. ed. I. Baltimore
- I20 - DREISBACH R.
Handbook of poisoning
Lange medical publications. Los Altos California
- I21 - DUMONT M.
Intoxications exogènes et gravido puerperalité
Ency. Med. Chir. Obs. II. 5048 M 10. 1-6. 1962.
- I22 - GOLDSTEIN A. ARROW L. et SUMMER M.
Passage of drugs across the placenta
In : Principles of drug action
p 179 - 194. Harper and Row dit. New-York 1969.
- I23 - HERWING K.R. et Coll.
Chronic renal disease and pregnancy. Case report of Azotemia,
hemodialysis and delivery of a viable infant
Am. J. Obst. Gyn. 92. III7. 1965.
- I24 - KARLOG O. et MULLER K.O.
Three cases of acute lead poisoning. Analysis of organs lead and
observations on polarographic lead determinations
Acta Pharmacol. (Roberharn) 15 : 8-16. 1958.
- I25 - MATEER F.M. et Coll.
Uremia in Pregnancy
Am. J. Obst. Gyn. 84 : 249. 1963.
- I26 - OLIVIER T.
Lead poisoning and race
Brit. Med. J. 1096. 1911.
- I27 - PINDBORG S.
Om Solverglødsforgiftning
Danmark. Ugeskr Laeg 107. 1-6. 1945

I28 - PRITCHARD J.A. et WALLEZ P.J.

Severe hypokaliemia due to prolonged administration of
chlorothiazide during pregnancy
Am. J. Obst. Gyn. 81. 6. 1241-1244. Juin 1961.

I29 - TREMEAUX D.

Rôle étiologique possible des tentatives d'avortement dans les
encéphalopathies infantiles
Thèse médecine Lyon 1957.

I30 - WILKIN P.

Pathologie du placenta. Etude clinique et anatomo-clinique
Masson et Cie édit. Paris 1965.

